

COMMENT J'EXPLORE...

une métastase cutanée. Qui es-tu, d'où viens-tu ?

P. QUATRESOOZ (1, 2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2, 3), A. RORIVE (4), G.E. PIÉRARD (5)

RÉSUMÉ : Des métastases cutanées peuvent accompagner près de 3 à 10% de tous les cancers confondus. Elles sont souvent décelées après le diagnostic de la néoplasie primitive. Cependant, leur découverte peut être synchrone, et celle de la métastase peut même être inaugurale et, dans ce cas, être appelée «précoce». L'identification de l'origine de la métastase s'avère parfois difficile. Le sexe du patient, l'aspect et la localisation des métastases, ainsi que les examens cliniques et immunohistochimiques sont des aides précieuses au diagnostic. Le pronostic de la maladie au stade métastatique est habituellement sombre.

MOTS-CLÉS : *Métastase - Cancer*

INTRODUCTION

Reconnaître une métastase enchâssée dans la peau n'est habituellement pas problématique. En revanche, l'identification précise de sa nature et de son origine est beaucoup plus difficile (1). La présence de métastases cutanées a une valeur pronostique péjorative et la survie du patient en est souvent sérieusement affectée. Environ 20% des malades décèdent dans le mois suivant la découverte de la métastase et 45% dans un délai de 6 mois (2). Cependant, des survies prolongées, qui sont parfois indépendantes de l'efficacité d'un traitement, ont été observées chez certains malades, particulièrement ceux atteints d'un cancer de la prostate, du sein ou de la peau, y compris le mélanome.

Les métastases cutanées ne sont pas rares puisque 3 à 10% des cancers en sont à l'origine (3, 4). La majorité des métastases cutanées trouvent leur origine au niveau d'un mélanome cutané ou d'un carcinome cutanéomuqueux ou neuroendocrine. Les métastases cutanées d'origine interne sont donc minoritaires.

En principe, tout cancer peut métastaser dans la peau, le plus souvent après la découverte de la néoplasie primitive. Parfois cependant, il y a une simultanéité entre la survenue d'une métastase cutanée et la révélation de sa néoplasie primitive. Enfin, la métastase peut apparaître isolée, alors que le cancer primitif n'a pas encore été détecté ou a régressé complètement (5). Chez l'homme, cette dernière situation doit orienter

HOW I EXPLORE... A CUTANEOUS METASTASIS. WHAT ARE YOU, FROM WHERE ARE YOU COMING FROM ?

SUMMARY : Cutaneous metastases may accompany up to 3 to 10% of all malignancies. They are usually identified after diagnosing the primary neoplasm. However, their disclosure can be synchronous, or the metastasis may be the initial finding qualified as «precocious». The identification of the primary neoplasm sometimes proves to be difficult. Gender of the patient, the aspect and distribution of the metastases, as well as the histological and immunohistological examinations help establishing the diagnosis. The prognosis of the metastatic disease is often poor.

KEYWORDS : *Metastasis - Cancer*

prioritairement l'exploration vers un cancer pulmonaire ou rénal. Chez la femme, les reins et les ovaires devraient être ciblés (6). Des métastases très tardives, survenant plus de 10 ans après l'éradication de la néoplasie primitive sont possibles, en particulier en cas de mélanome et de divers cancers du sein, du rein, de la vessie, du côlon, de la prostate, de l'ovaire et du larynx (7, 8).

Il existe plusieurs voies distinctes de dissémination métastatique jusqu'à la peau. L'extension directe de la néoplasie par contiguïté est possible, et elle est même fréquente en cas de cancer mammaire. La dissémination par voie lymphatique ou hémotogène est classiquement reconnue. La dissémination lors de l'intervention chirurgicale sur le néoplasme primitif est une autre éventualité. Une voie distincte, apparemment typique du mélanome, consiste en la migration des cellules néoplasiques le long de la face externe des vaisseaux (5, 10).

PRÉSENTATIONS CLINIQUES

Les présentations cliniques des métastases sont variées. Bien souvent, il y a une relation de proximité entre le cancer primitif et les localisations métastatiques cutanées. Les nodules métastatiques sont en général peu nombreux et ils peuvent adopter un regroupement régional variable selon la nature du cancer primitif. Ils sont fermes et habituellement non douloureux. Pouvant atteindre quelques centimètres de diamètre, ils apparaissent subitement. Leur croissance est habituellement rapide avant de se stabiliser dans leur expansion, sans cependant avoir tendance à la régression spontanée.

(1) Maître de Conférences, (2) Chef de Laboratoire, (3) Chargé de Cours adjoint, (5) Chargé de Cours, Chef de Service Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, Liège.

(4) Chef de Clinique, Service d'Oncologie Médicale, CHU du Sart Tilman, Liège.

Parfois, les métastases deviennent bulleuses ou érodées. D'autres ont un aspect inflammatoire érysipéloïde (11), voire scléreux ou en cuirasse. Le carcinome érysipéloïde se présente comme un placard d'allure inflammatoire, chaud et sensible, lentement extensif. Il est souvent parcouru de télangiectasies consécutives à l'extension de lymphangites carcinomateuses. Un tableau voisin peut exceptionnellement être réalisé par d'autres cancers non carcinomateux. Les métastases d'allure scléreuse se présentent comme un ou plusieurs placards infiltrés, plus ou moins érythémateux, d'extension lente. Ils sont parfois parsemés de nodules qui, en fusionnant, leur confèrent un aspect bosselé. Dans cette catégorie de lésions, le «cancer en cuirasse» correspond à une extension métastatique indurée d'un cancer mammaire à la région thoracique antérieure. Une distribution en chapelet peut évoquer une propagation périneurale intralymphatique (12). Parfois, l'aspect angiomateux évoque un botryomycome (13).

Divers sites cutanés sont atteints de manière particulière par un processus métastatique. Citons à titre d'exemple l'ombilic avec le nodule de sœur Mary-Joseph (14, 15) et les paupières (16, 17). Au niveau du cuir chevelu, certaines métastases sont alopeciantes (18), se présentant comme un placard lisse, glabre, induré et lentement extensif. Cette lésion est souvent la manifestation d'un carcinome mammaire. Une localisation sous-unguéale est possible, et elle est d'apparition initiale dans près de la moitié des cas (19). Des métastases occultes (20, 21) ou enchâssées dans une lésion dermatologique préexistante (22) sont parfois rapportées.

Les métastases dites greffées sont consécutives à un geste médical. Elles se retrouvent dans une cicatrice, sur le site de l'abouchement d'un drain ou d'un cathéter, voire sur le trajet d'une ponction ou d'une cœlioscopie. Ces métastases sont parfois confondues avec des granulomes à corps étrangers, des botryomycomes, des névromes ou des calcifications.

ORIENTATION DIAGNOSTIQUE CLINIQUE

Le diagnostic clinique est orienté en premier lieu par la nature des cancers qui donnent le plus fréquemment des métastases dans la peau (Tableau I). Cependant, tout état d'immunodéficience modifie le risque de développer certains cancers et la dissémination de leurs métastases (23). Deux éventualités sont envisageables. D'une part, le cancer primitif est connu et la biopsie de la lésion cutanée confirme la nature métastatique. Certaines métastases sont

TABLEAU I. ORIGINE DES MÉTASTASES CUTANÉES LES PLUS FRÉQUENTES EN FONCTION DU SEXE

| Hommes | | Femmes | |
|---------------------------|-----|----------|-----|
| Poumon | 24% | Sein | 69% |
| Côlon | 19% | Côlon | 9% |
| Mélanome | 13% | Mélanome | 5% |
| Carcinome épidermoïde ORL | 12% | Ovaire | 4% |
| Rein | 6% | Poumon | 4% |
| Estomac | 6% | | |

TABLEAU II. TOPOGRAPHIE PRÉFÉRENTIELLE DES MÉTASTASES NODULAIRES

| Site | Origine |
|----------|---|
| Face | Cancer ORL |
| Cou | Cancer ORL Œsophage |
| Thorax | Poumon Sein |
| Abdomen | Estomac Côlon Ovaire |
| Périnée | Rectum Côlon Sphère uro-génitale |
| Paupière | Sein Tractus gastro-intestinal Poumon |

cependant tardives et dans ce cas, elles peuvent aussi bien être révélatrices d'un second cancer. D'autre part, le cancer primitif n'est pas connu et la biopsie révèle la nature métastatique de la lésion cutanée sans apporter de précision complémentaire. Dans ce cas, deux informations sont utiles à considérer. Il s'agit du sexe du patient (Tableau I) et de la topographie des métastases (Tableau II). Les examens systématiques à type de marqueurs biologiques des cancers viscéraux et d'imagerie médicale permettent dans la plupart des cas de localiser le cancer primitif (2).

Les métastases des carcinomes mammaires surviennent localement (86%) ou à distance (14%) en particulier au niveau du cuir chevelu. Plus exceptionnellement une dissémination miliaire survient (24). Les paupières sont un autre site évocateur, mais inhabituel (16, 17).

Les métastases des néoplasies pulmonaires se localisent surtout sur le thorax (1, 4). Celles du côlon et du rectum se situent le plus souvent au niveau de la paroi abdominale, en particulier au niveau d'une cicatrice, et dans la région périméale (1). Le nodule de sœur Mary-Joseph localisé au niveau de l'ombilic a souvent pour origine

une néoplasie de l'estomac, du gros intestin, de l'ovaire ou du pancréas (14, 15).

Les néoplasies gynécologiques donnent rarement des métastases à la peau. Cependant, celles d'origine ovarienne sont les plus nombreuses, particulièrement au niveau de cicatrices ou de sites de paracentèse (25, 26). Elles peuvent être le premier signe de la maladie.

ASPECTS MICROSCOPIQUES

Reconnaître histologiquement la nature métastatique d'une lésion n'est pas toujours aisé. A titre d'exemple, le diagnostic différentiel entre un carcinome métastatique et une néoplasie primitive des annexes de la peau est parfois problématique (6, 27, 28). Déceler la nature de la métastase et l'organe dont elle est issue est encore plus difficile (6, 24). Il faut tenir compte des types histologiques et des marqueurs immunohistochimiques les plus caractéristiques.

Quelques tumeurs métastatiques ont un aspect histopathologique très distinctif permettant l'identification du néoplasme primitif. Il s'agit du choriocarcinome, de l'hépatocarcinome, du séminome, de la tumeur à cellules de Leydig, du carcinome rénal à cellules claires et de la tumeur carcinoïde. D'autres métastases distinctives incluent le mésothéliome, l'améloblastome, le chondrosarcome, les carcinomes papillaire et folliculaire de la thyroïde et le myxome atrial (24).

Les types histologiques des métastases nodulaires correspondent, par ordre décroissant de fréquence, à des adénocarcinomes (53%), des carcinomes indifférenciés (15,5%), des mélanomes (14%), des carcinomes épidermoïdes (13%), des carcinomes neuroendocrines (3%) et des sarcomes (2%) (2).

Lorsque le nodule métastatique est le premier signe d'un cancer encore insoupçonné, son examen histologique peut apporter des éléments d'orientation. Ainsi, un aspect d'adénocarcinome (Fig. 1) oriente prioritairement vers le tube digestif, le sein, le rein, l'ovaire ou la thyroïde. De grandes cellules polygonales claires riches en glycogène associées à des foyers hémorragiques sont évocatrices d'une métastase rénale (30). Des structures papillaires sont présentes dans les métastases ovariennes ou thyroïdiennes, alors que des cellules mucipares sont évocatrices de métastases digestives. Un aspect de carcinome malpighien devrait faire rechercher un cancer bronchique, ORL ou œsophagien. Un carcinome anaplasique à petites cellules oriente en premier lieu vers un carcinome bronchique ou

mammaire. Des images de métastases épidermotropes peuvent être observées lors de l'évolution de carcinomes bronchiques, mammaires ou urinaires (29). En particulier, certaines métastases épidermotropes d'un carcinome mammaire peuvent stimuler l'activité mélanocytaire, ce qui les fait ressembler à un mélanome, ou une maladie de Paget pigmentée (31-34). Ce type de métastase peut aussi prendre l'aspect d'un carcinome spinocellulaire (35).

Les cellules malignes des métastases scléreuses sont disposées en file indienne dans un stroma densifié (squirrheux) (Fig. 2) et elles peuvent assez facilement être identifiées comme des métastases alopéciantes du cancer du sein, ou un cancer en cuirasse du thorax ou de la paroi abdominale en rapport avec un squirrhe mammaire ou une linite plastique de l'estomac.

Les carcinomes érysipéloïdes sont reconnus comme des lymphangites néoplasiques, quelquefois avec extension aux vaisseaux sanguins dans les formes télangiectasiques. Les cellules malignes intravasculaires sont en général indifférenciées. Cependant, dans ce type d'extension métastatique, le cancer primitif est le plus souvent déjà connu.

Quand la nature de la tumeur métastatique est établie, éventuellement par l'immunomarquage (cytokératines 7 et 20, protéine S100, vimentine, antigènes leucocytaire commun et membranaire épithélial), l'examen peut être complété par une étude immunohistochimique complémentaire avec la recherche de marqueurs plus sélectifs, antigène carcino-embryonnaire, β -HCG, calcitonine, thyroglobuline, α -foetoprotéine, PSA, TTF-1, E-cadhérine (Fig. 3), récepteurs aux oestrogènes (Fig. 4), à la progestérone,... (36).

Les cas de tumeurs indifférenciées, anaplasiques peuvent en dernier recours être précisés par l'analyse ultrastructurale révélant des filaments de kératine, des granules de sécrétion ou de neurosécrétion.

La microscopie électronique peut aussi mettre en évidence différents types de jonctions intercellulaires orientant vers une différenciation plutôt glandulaire ou pavimenteuse.

Exceptionnellement, on peut observer, dans la peau, des métastases d'une tumeur carcinoïde d'origine jéjunale ou bronchique. Il s'agit de lésions nodulaires, occasionnellement sensibles, accompagnées des manifestations du syndrome carcinoïde incluant des bouffées vasomotrices et une excrétion urinaire accrue de 5-hydroxytryptamine.

En dehors de la période néonatale, la survenue de métastases cutanées épithéliales est rarissime.

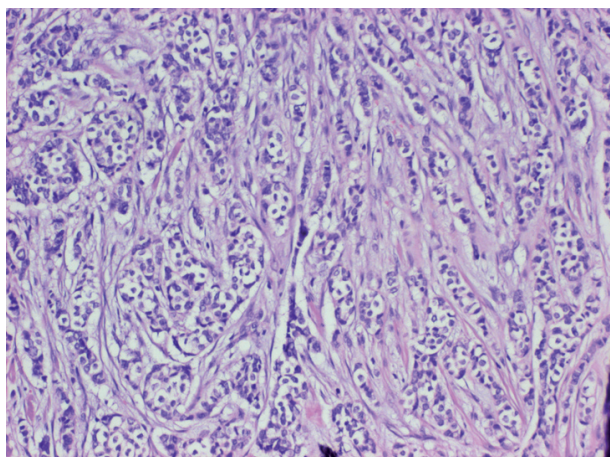


Figure 1. Métastase d'un adénocarcinome mammaire.

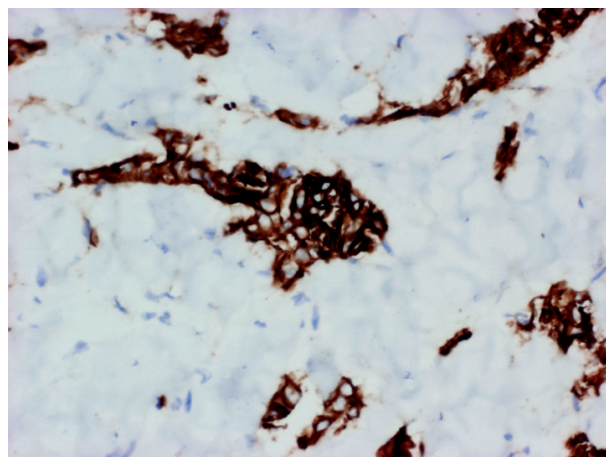


Figure 3. Métastase d'un carcinome mammaire (Ac anti-E-cadhérine).

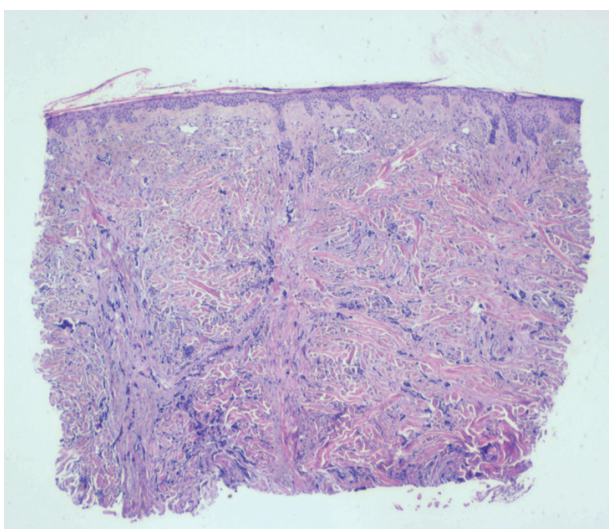


Figure 2. Métastase d'un carcinome mammaire.

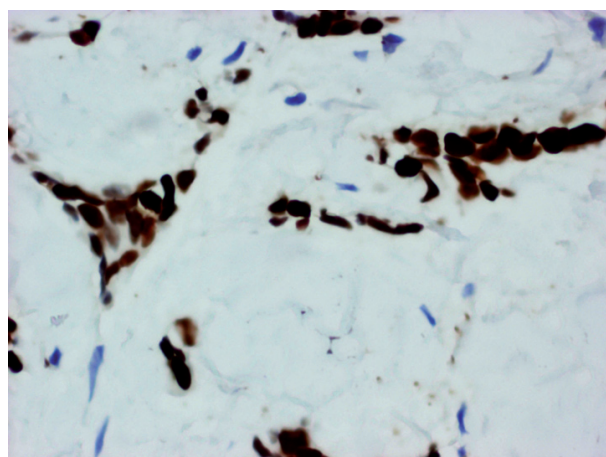


Figure 4. Métastase d'un carcinome mammaire (Ac anti-récepteurs oestrogènes).

sime dans l'enfance. Il peut s'agir de métastases fœtales d'un mélanome ou d'un choriocarcinome maternel. En période postnatale, il peut s'agir de métastases de tumeurs blastémateuses telles qu'un néphroblastome ou un rhabdomyosarcome. Chez l'enfant, des métastases cutanées surviennent dans près de 20% des cas de neuroblastome. Elles se présentent comme des nodules bleutés s'entourant après manipulation d'un halo de vasoconstriction, souvent ecchymotiques dans les régions orbitaires. Avant l'âge de 6 mois, ces nodules métastatiques peuvent régesser spontanément. Ce phénomène est décrit sous le nom de syndrome de Pepper.

CONCLUSIONS

Bien que toute néoplasie maligne puisse métastaser dans la peau, seul un petit groupe de

cancers est régulièrement impliqué. Ceci tient au fait de la complexité du processus métastatique et de la multiplicité des étapes biologiques impliquées (37). L'aspect clinique, la topographie des lésions et le sexe du malade sont importants à considérer. L'examen histologique et son complément immunohistochimique apportent bien souvent la clé du diagnostic. Il reste cependant de rares cas où l'identification de la métastase et de son origine restent un défi non satisfait.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schwartz RA.— Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol*, 1995, **33**, 161-182.
2. Schoenlaub P, Sarraux A, Grosshans E, et al.— Survival after cutaneous metastasis : a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venerol*, 2001, **128**, 1310-1315.
3. Spencer PS, Helm TN.— Skin metastases in cancer patients. *Cutis*, 1987, **39**, 119-121.

4. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF.— Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma : a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol*, 1993, **29**, 228-236.
5. Henry F, Piérard-Franchimont C, Arrese JE, et al.— Comment j'explore... une métastase orpheline d'un mélanome. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 405-407.
6. Leonard N.— Cutaneous metastases : where do they come from and what can they mimic ? *Current Diag Pathol*, 2007, **13**, 320-330.
7. Satter EK, Barnette DJ.— Adrenocortical carcinoma with delayed cutaneous metastasis. *J Cutan Pathol*, 2008.
8. Wang SQ, Mecca PS, Myskowski PL, Slovin SF.— Scrotal and penile papules and plaques as the initial manifestation of a cutaneous metastasis of adenocarcinoma of the prostate : case report and review of the literature. *J Cutan Pathol*, 2008, .
9. Texier L, Geniaux M, Tamisier JM, et al.— Métastases cutanées des cancers digestifs. *Ann Dermatol Vénereol*, 1978, **105**, 913-919.
10. Barnhill RL, Lugassy C.— Angiotropic malignant melanoma and extravascular migratory metastasis : description of 36 cases with emphasis on a new mechanism of tumour spread. *Pathology*, 2004, **36**, 485-490.
11. Zangrilli A, Saraceno R, Sarmati L, et al.— Erysipeloid cutaneous metastasis from bladder carcinoma. *Eur J Dermatol*, 2007, **17**, 534-536.
12. Cuq-Viguié L, Viraben R.— Zosteriform cutaneous metastases from squamous cell carcinoma of the stump of an amputated arm. *Clin Exp Dermatol*, 1998, **23**, 116-118.
13. Hager CM, Cohen PR.— Cutaneous lesions of metastatic visceral malignancy mimicking pyogenic granulomas. *Cancer Invest*, 1999, **17**, 385-390.
14. Powell FC, Cooper AJ, Massa MC, et al.— Sister Mary Joseph's nodule : a clinical and histologic study. *J Am Dermatol*, 1984, **10**, 610-615.
15. Kort R, Fazaa B, Zermani R, et al.— Sister Mary Joseph's nodule and inaugural cutaneous metastases of gastrointestinal adenocarcinomas. *Acta Clin Belg*, 1995, **50**, 25-27.
16. Claessens N, Rakic L, Arrese JE, Piérard GE.— Breast cancer metastatic to the eyelids. *Eur J Dermatol*, 2000, **10**, 473-474.
17. Langel DJ, Yeatts P, White WL.— Primary signet ring cell carcinoma of the eyelid. Report of a case demonstrating further analogy to lobular carcinoma of the breast with a literature review. *Am J Dermatopathol*, 2001, **23**, 444-449.
18. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Comment j'explore... une perte de cheveux chez un patient cancéreux. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 525-529.
19. Cohen PR.— Metastatic tumours to the nail unit : subungual metastases. *Dermatol Surg*, 2001, **27**, 280-293.
20. Claessens N, Piérard GE, Piérard-Franchimont C, et al.— Immunohisto-chemical detection of incipient melanoma micrometastases. Relationship with sentinel lymph node involvement. *Melanoma Res*, 2005, **15**, 107-110.
21. Resnik KS, DiLeonardo M, Gibbons G.— Clinically occult cutaneous metastases. *J Am Acad Dermatol*, 2006, **55**, 1044-1047.
22. Hayes AG, McChesney TM.— Metastatic adenocarcinoma of the breast located within a benign intradermal nevus. *Am J Dermatopathol*, 1993, **15**, 280-282.
23. Quatresooz P, Piérard GE, Paquet P, et al.— Cancers cutanés après transplantation d'organe, un revers de médaille. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 663-668.
24. Schwartz RA.— Histopathological aspects of cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol*, 1995, **3**, 649-657.
25. Dauplat J, Hacker NF, Nieberg RK, et al.— Distant metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*, 1987, **60**, 1561-1566.
26. Cormio G, Capotorto M, Di Vagno G, et al.— Skin metastases in ovarian carcinoma : a report of nine cases and a review of the literature. *Gynec Oncol*, 2003, **90**, 682-685.
27. Hermanns-Lê T, Hermanns JF, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Prenons garde aux lésions kystiques cutanées. Du dérisoire au méritoire. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 314-316.
28. Volmar KE, Cummings TJ, Wang HW, et al.— Clear cell hidradenoma : a mimic of metastatic clear cell tumours. *Arch Pathol Lab Med*, 2005, **129**, 113-116.
29. Aguilar A, Schoendorff C, Lopez Redondo MJ, et al.— Epidermotropic metastases from internal carcinomas. *Am J Dermatopathol*, 1991, **13**, 452-458.
30. Bujons A, Pascual X, Martinez R, et al.— Cutaneous metastases in renal cell carcinoma. *Urol Int*, 2008, **80**, 111-112.
31. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Arrese Estrada J, Ben Mosbah T.— Tumeurs épithéliales à contingent mélanocytaire. *Ann Dermatol Vénereol*, 1990, **117**, 291-293.
32. Shamai-Lubovitz O, Rothen A, Ben-David E, et al.— Cutaneous metastatic carcinoma of the breast mimicking malignant melanoma, clinically and histologically. *J Am Acad Dermatol*, 1994, **31**, 1058-1060.
33. Requena L, Evaristo S, Nunez C, et al.— Epidermotropically metastatic breast carcinomas : rare histopathologic variants mimicking melanoma and Paget's disease. *Am J Dermatopathol*, 1996, **18**, 385-395.
34. Requena L, Sanguenza M, Sanguenza OP, et al.— Pigmented mammary Paget disease and pigmented epidermotropic metastases from breast carcinoma. *Am J Dermatopathol*, 2002, **24**, 189-198.
35. De Rienzo DP, Barr RJ.— Metaplastic breast carcinoma histologically mimicking cutaneous spindle cell squamous cell carcinoma. *Am J Dermatopathol*, 2005, **27**, 250-254.
36. Campbell FC, Herrington CS.— Application of cytokeratin 7 and 20 immunohistochemistry to diagnostic pathology. *Curr Diag Pathol*, 2001, **7**, 113-122.
37. Hirschel-Scholz S, Sappino AP.— Cancer metastasis. A multistep process. *Dermatology*, 1992, **185**, 169-172.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr P. Quatresooz, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique. E-mail : pascal.quatresooz@chu.ulg.ac.be